

Aus der Abteilung für Experimentelle Pathologie
der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein

Circadiane Schwankungen der Kerngröße in der Epithelzelle
der Rattenschilddrüse

unter Kontrollbedingungen und nach Stimulation mit TSH

Karyometrische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
ERNA SCHANDUA
aus Koblenz

Mainz

1979

Aus der Abteilung für Experimentelle Pathologie
der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein

Circadiane Schwankungen der Kerngröße in der Epithelzelle
der Rattenschilddrüse
unter Kontrollbedingungen und nach Stimulation mit TSH

Karyometrische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
E R N A S C H A N D U A
aus Koblenz

Mainz

1979

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. R. Wolf

1. Gutachter:

Professor Dr. med. H. Stötzer

2. Gutachter:

Professor Dr. med. K. Paulini



I N H A L T

I. ZUSAMMENFASSUNG

II. EINLEITUNG

III. MATERIAL UND METHODE

A. Vorversuch

B. Hauptversuch

1. Tiermaterial und Haltung der Tiere
2. Versuchsanordnung
3. Gewinnung der Präparate
4. Karyometrische Untersuchungen
5. Biometrische Auswertung

IV. VORBEMERKUNGEN ZUR MORPHOLOGIE UND HISTOPHYSIOLOGIE DER SCHILDDRÜSE SOWIE ZUR WIRKUNGSWEISE VON TSH (THYREOTROPES HORMON)

V. ERGEBNISSE

A. Verhalten der Tiere

B. Schilddrüsengewicht

1. Kontrolltiere
2. Mit TSH behandelte Tiere

C. Kerndurchmesser

1. Kontrolltiere
2. Mit TSH behandelte Tiere
3. Berechnete Werte

VI. DISKUSSION

1. Schilddrüsengewicht
2. Kerndurchmesser



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. ZUSAMMENFASSUNG

An 360 männlichen Albino-Ratten wurde karyometrisch die Frage untersucht, ob eine circadiane Rhythmik der Kerngröße der Epithelzellen der Rattenschilddrüse besteht und ob die exogene Gabe von TSH diesen Rhythmus beeinflusst. Dazu wurden je 180 Tiere mit TSH behandelt bzw. mit physiologischer NaCl-Lösung (Kontrolltiere).

Ergebnisse

1. Schilddrüsengewicht

Das mittlere Schilddrüsengewicht der Kontrolltiere beträgt $19 \text{ mg} \pm 3$, das der TSH-Tiere $25 \text{ mg} \pm 5$; es existiert kein circadianer Rhythmus.

2. Kerndurchmesser

a. Kontrolltiere

Die erhobenen karyometrischen Befunde weisen bei den Kontrolltieren einen monophasischen, circadianen

Rhythmus auf. Die Minima liegen bei 5,20 μm morgens um 8.00 Uhr, die Maxima bei 5,33 μm abends um 20.00 Uhr. Bei den berechneten Werten findet sich eine Abweichung der Uhrzeit. Hier liegen die Minima bei ca. 10.00 Uhr und die Maxima bei ca. 22.00 Uhr. Diese Verläufe lassen sich über 72 Stunden verfolgen. Zwischen Maxima und Minima gibt es signifikante Unterschiede ($p < 0,01$). Dagegen unterscheiden sich die Werte zu benachbarten Zeitpunkten nicht signifikant ($p > 0,01$).

b. Mit TSH behandelte Tiere

Die Kerndurchmesser zeigen nach TSH-Stimulierung kein rhythmisches Verhalten, was auf eine Störung des circadianen Rhythmus durch das verabfolgte TSH bei den Kerndurchmessern gegenüber den unbehandelten Tieren schließen läßt. Die Ergebnisse streuen um einen Mittelwert von 5,5 μm an den ersten beiden und um 5,6 μm am dritten Tag. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zu benachbarten Zeitpunkten ($p > 0,01$). Die Unterschiede der Kerndurchmesser zwischen Kontroll- und TSH-Tieren sind zu allen Zeitpunkten signifikant ($p < 0,01$).

Das Vorhandensein eines circadianen Rhythmus der Kerngröße der Rattenschilddrüse ohne Beeinflussung durch TSH wird als erwiesen angesehen.

II. EINLEITUNG

Rhythmen sind in der Biologie und der Medizin schon lange bekannt und beobachtet worden. Beispiele sind der rhythmische Wechsel der Jahreszeiten und die damit verbundenen Veränderungen der Vegetation oder der Schlaf-Wach-Rhythmus.

Bereits 1796 stellte der deutsche Arzt HUFELAND die Theorie auf, der Mensch müsse "mit den natürlichen Rhythmen seiner Umgebung in Einklang stehen, um eine möglichst hohe Lebenserwartung zu haben".

Damit wurde die "Chronobiologie" als neuer Forschungszweig für Biologie und Medizin angedeutet, wobei man heute zwischen Langzeit- und Kurzzeitrhythmen unterscheidet. Bei den Kurzzeitrhythmen steht besonders der circadiane Rhythmus im Vordergrund.

1931 wurden von AGREN und JORPES, 1936 von HOLMGREN die ersten tagesrhythmischen Schwankungen einiger wichtiger Parameter, unter anderem des Glykogengehaltes der Rattenleber untersucht.

Bis heute wird jedoch vielfach angenommen, die Chronobiologie beschäftige sich lediglich mit sehr geringen Änderungen einiger Parameter, die zur Aufrechterhaltung des "steady state" notwendig seien.

Auch bis zur ersten Übernahme von Erkenntnissen aus Periodikversuchen in die klinische Praxis war ein weiter Weg. Bekannt ist die in einem Tag-Nacht-Rhythmus variierende Sekretionsrate der Nebennierenrindenhormone, wobei die Plasmacortisolwerte morgens am höchsten liegen. Daraus leitet sich die Forderung ab, bei Behandlung von Patienten mit Cortison dieses Hormon am Morgen zu verabreichen, um den physiologischen Tag-Nacht-Rhythmus nicht zu stören (EDER und GEDIGK, 1974).

Die Zurückhaltung gegenüber den neuen Erkenntnissen läßt sich überwiegend daraus erklären, daß sich die experimentelle Medizin hauptsächlich des Tierversuchs bedient und eine Übertragung auf den Menschen nicht ohne weiteres möglich ist.

Um aber von Tierversuch zu Tierversuch vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, fordert H. VON MAYERSBACH (1967) eine strenge Standardisierung der Versuchsbedingungen. Wichtig ist dabei vor allem die Verwendung von genetisch einheitlichen Stämmen und deren Haltung unter SPF-Bedingungen. Außerdem müssen die Umweltbedingungen, wie Klimatisierung der Räume, Lichtwechsel usw. gut aufeinander abgestimmt sein.

Für Untersuchungen über den circadianen Rhythmus fordern L.E. SCHEVING und F. HALBERG (1974) eine Versuchsdauer von mindestens 3mal 24 Stunden und eine Objektivierung der erhaltenen Daten durch statistische Methoden. Die Einhaltung dieser Voraussetzungen für die Beschaffung und Haltung der Tiere "pro analysi" (SPIEGEL, 1963) wurde in dem unten beschriebenen Versuch besonders berücksichtigt. Nachdem STÖTZER (1975, 1976) die Wirkung von TSH, MTU und T3 auf die Rattenschilddrüse zu einer bestimmten Tageszeit untersucht hatte, ergab sich die Frage nach tagesrhythmischen Änderungen in diesem Organ.

Um die Fragestellung zu präzisieren und den Hauptversuch optimal anlegen zu können, führten wir mit 40 Ratten einen Vorversuch durch. In diesen Versuchen wurde die Karyometrie als morphologische Meßmethode herangezogen. Nachdem bereits HODGE (1888) von der "Kernschwellung" als Zeichen einer Zellaktivierung sprach und BENINGHOFF (1950/51) den Begriff des "funktionellen Kernödems" prägte, wies auch BARGMANN (1939) auf eine "signifikante Volumenzunahme des Zellkerns in Epithelzellen der Schilddrüse während der Ausschwemmungsperiode" hin. So durfte die Kerngröße als guter Indikator für den jeweiligen Aktivitätszustand der Zelle, insbesondere der Epithelzelle der Schilddrüse zugrunde gelegt werden.

Aus den Ergebnissen des Vorversuchs ergab sich folgende Fragestellung:

1. Ist am Zellkern der Epithelzellen der Rattenschilddrüse ein circadianer Rhythmus nachweisbar?
2. Wird ein solcher Rhythmus durch TSH beeinflusst?

III. MATERIAL UND METHODE

A. Vorversuch

Im Vorversuch wurden 40 männliche Albino-Ratten des Stammes Chbb:THOM(SPF) aus der Versuchstierzucht der Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riß verwendet.

Die Ratten wurden in zwei Gruppen zu je 20 Tieren eingeteilt:

20 Tiere zur Injektion mit TSH* und 20 Tiere als Kontrolle. Alle Tiere erhielten 2 Injektionen TSH bzw. physiologische NaCl-Lösung in einer Dosis von 0,1 ml/100 g Körpergewicht (0,1 ml Thyreostimulin $\hat{=}$ 1 I.E. TSH).

Die Hälfte jeder Tiergruppe wurde um 8.00 Uhr und die andere Hälfte um 20.00 Uhr getötet und die Schilddrüse entnommen. Um einen geeigneten Injektionsmodus für den Hauptversuch zu finden, wurde der zeitliche Abstand zwischen den beiden TSH-Injektionen noch einmal variiert. Bei je 5 Tieren jeder Gruppe wurden als Abstand zwischen den beiden Injektionen 12 bzw. 24 Stunden gewählt. Die Tötung erfolgte bei beiden Gruppen 12 Stunden nach der zweiten Injektion.

* Thyreostimulin® der Firma Organon (München)

Bei der Auswertung der Meßergebnisse mit der noch zu beschreibenden Methode zeigte sich, daß der 24-Stunden-Abstand zwischen den beiden Injektionen bei gleicher Dosis und gleichem Tötungszeitpunkt eine stärkere Vergrößerung des Kerndurchmessers ergab.

Außerdem ergaben sich Hinweise dafür, daß mit einer höheren Dosierung von TSH die Reaktion der Kerne größer sein würde. Die Ergebnisse des Vorversuches ließen eine detaillierte Untersuchung der Kerndurchmesser zu verschiedenen Tageszeiten als gerechtfertigt erscheinen.

B. Hauptversuch

1. Tiermaterial und Haltung der Tiere

Der Hauptversuch wurde im Juli 1975 durchgeführt. Als Versuchstiere wurden 360 männliche Albino-Ratten des gleichen Stammes wie im Vorversuch verwendet.

Es wurden nur männliche Tiere verwendet, weil Vergleichsversuche zwischen den beiden Geschlechtern eine einheitlichere Reaktion der männlichen Tiere auf Hormone gegenüber den weiblichen Tieren gezeigt haben (EGGERT, 1938; SAWASAKI, 1955; BOGUTH und FRENZEL, 1965).

Die Tiere waren zu Versuchsbeginn 16 Wochen alt, d.h.

am Ende ihrer Wachstumsperiode (WIDDOWSON und KENNEDY, 1962). Zu diesem Zeitpunkt hatten die Tiere eine 14-tägige Eingewöhnungszeit hinter sich. Das Körpergewicht betrug bei Versuchsbeginn $430 \text{ g} \pm 40$.

Die Haltung der Tiere erfolgte einzeln in Makrolonkäfigen des Types III mit einer Grundfläche von 835 cm^2 in fensterlosen, vollklimatisierten Räumen, wobei die Raumtemperatur $23^{\circ}\text{C} \pm 1$ und die relative Luftfeuchtigkeit $55 \% \pm 3$ betrugen. Die Beleuchtungsstärke betrug gleichmäßig 60 Lux. Der Hell-Dunkel-Rhythmus war 12:12 Stunden, von 6.00 bis 18.00 Uhr hell und von 18.00 bis 6.00 Uhr dunkel.

Als Standardfutter erhielten die Ratten Altromin® der Firma Altrogge, Lage/Lippe.

2. Versuchsanordnung

Die 360 Tiere wurden in 36 Versuchsgruppen zu je 10 Tieren eingeteilt und fortlaufend nummeriert. Davon wurden 18 Gruppen = 180 Tiere mit TSH* behandelt. Die andere

* Thyreostimulin® der Firma Organon (München)

Hälfte erhielt physiologische Kochsalzlösung. Im Abstand von 4 Stunden, beginnend um 20.00 Uhr, über 3mal 24 Stunden erhielten je 10 Tiere eine Injektion von 0,2 ml/100 g Körpergewicht TSH subcutan und je 10 Tiere physiologische NaCl-Lösung in gleicher Dosierung (0,2 ml TSH = 2 I.E. oder 20 Meerschweinchen- oder Heyl-Laqueur-Einheiten). Nach 24 Stunden erhielten sie die gleiche Dosis noch einmal. 12 Stunden nach der zweiten Injektion wurden die Tiere seziert. Es wurden immer zuerst die Kontrolltiere und dann die mit TSH behandelten Tiere getötet.

Nach jeder Injektion und vor der Sektion wurde das Körpergewicht bestimmt.

Die Applikations- und Obduktionszeiten sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

An denselben Tieren wurden gleichzeitig unter denselben Versuchsbedingungen von STEHLE (1978) die Zellhöhen der Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel gemessen.

Tabelle 1:

Behandlungs- und Sektionsplan (Tiernummern)

Uhrzeit	1. Injektion		2. Injektion		Sektion	
	NaCl	TSH	NaCl	TSH	NaCl	TSH
20.00	1- 10	181-190				
0.00	11- 20	191-200				
4.00	21- 30	201-210				
8.00	31- 40	211-220				
12.00	41- 50	221-230				
16.00	51- 60	231-240				
20.00	61- 70	241-250	1- 10	181-190		
0.00	71- 80	251-260	11- 20	191-200		
4.00	81- 90	261-270	21- 30	201-210		
8.00	91-100	271-280	31- 40	211-220	1- 10	181-190
12.00	101-110	281-290	41- 50	221-230	11- 20	191-200
16.00	111-120	291-300	51- 60	231-240	21- 30	201-210
20.00	121-130	301-310	61- 70	241-250	31- 40	211-220
0.00	131-140	311-320	71- 80	251-260	41- 50	221-230
4.00	141-150	321-330	81- 90	261-270	51- 60	231-240
8.00	151-160	331-340	91-100	271-280	61- 70	241-250
12.00	161-170	341-350	101-110	281-290	71- 80	251-260
16.00	171-180	351-360	111-120	291-300	81- 90	261-270
20.00			121-130	301-310	91-100	271-280
0.00			131-140	311-320	101-110	281-290
4.00			141-150	321-330	111-120	291-300
8.00			151-160	331-340	121-130	301-310
12.00			161-170	341-350	131-140	311-320
16.00			171-180	351-360	141-150	321-330
20.00					151-160	331-340
0.00					161-170	341-350
4.00					171-180	351-360

3. Gewinnung der Präparate

Die Tiere wurden mit Pentobarbital narkotisiert. Die Dosis betrug 0,1 ml/100 g Körpergewicht. Nach einem Bauchschnitt wurden sie aus der Aorta abdominalis entblutet. Danach wurden die beiden Schilddrüsenlappen freipräpariert und deren Frischgewichte mit Hilfe einer elektronischen Waage bestimmt.

Anschließend erfolgte die Fixierung in 10%igem neutralem Formalin und die Einbettung in Paraplast. Es wurden Schnitte in einer Dicke von 4 bis 6 μ m mit dem Schlittenmikrotom der Firma Jung/Heidelberg angefertigt. Diese wurden jeweils aus der Mitte des Organs entnommen. Aus biometrischen Gründen wurden aus jeder Tiergruppe von 5 Tieren der rechte und von 5 Tieren der linke Schilddrüsenlappen für die Messungen verwendet. Außerdem wurde - um einen Seitenvergleich zu ermöglichen - bei jedem 10. Tier an beiden Schilddrüsenlappen gemessen.

Die Präparate wurden mit Haematoxylin-Eosin angefärbt, da diese Färbung die Zellkerne deutlich hervortreten läßt.

4. Karyometrische Untersuchung

Um die Kerngröße messen zu können, wurden von den Schilddrüsenpräparaten Photogramme mit Hilfe eines Zeiss-Photomikroskops angefertigt.

Die Fotos wurden quer durch die Schilddrüse angefertigt, so daß alle verschiedenen Aktivitätszonen erfaßt wurden. Dabei entstanden je nach Größe 4 bis 7 Mikrophotogramme pro Organ. Sie wurden mit einer 1300fachen Endvergrößerung auf Transparentfolien der Firma Agfa-Gevaert (München) im Format 29,7 x 42 cm (DIN A 3) abgezogen.

Mit Hilfe des Teilchengrößenanalysators nach ENDTER (TGZ 3) der Firma Zeiss wurden die Kerndurchmesser an den Photogrammen bestimmt, wobei jeweils $\frac{1}{3}$ der abgebildeten Zellkerne ausgewertet wurden. Aufgrund von unterschiedlichen Schilddrüsenlappengrößen und Kerndichten pro Photogramm wurden von jedem Tier zwischen 700 und 1000 Zellkerne gemessen. Insgesamt wurden 250000 Kerndurchmesser bestimmt.

5. Biometrische Auswertung

Aus der Vielzahl der Meßwerte für ein Tier wurde ein tierindividueller Mittelwert errechnet. Diese tierindividuellen Werte dienten als Ausgangswerte für die weiteren Auswertungen. Je Zeitpunkt wurden für die Kontrolltiere und die mit TSH behandelten Tiere die beschreibenden Statistiken, Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD und Stichprobenumfang n ermittelt.

Die Homogenität der Varianzen wurde mit dem Bartlett-Test überprüft. Da eine deutliche Inhomogenität der Varianzen gefunden wurde ($p < 0,001$), erfolgten die Mittelwertsvergleiche mit dem von GEORGE W. SNEDECOR und WILLIAM G. COCHRAN (1967) angegebenen Test, der inhomogene Varianzen berücksichtigt. Die für die Mittelwertsvergleiche angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten sind vergleichsbezogen.

Außerdem wurde den Einzelwerten nach folgendem biomathematisches Modell:

$$y = p_1 + p_2x + p_3e^{p_4x} (\sin(p_5x + p_6))$$

eine Zeit-Wirkungskurve angepaßt (KNAPPEN, im Druck).

Für die Berechnungen bin ich Herrn Dr. Knappen, Arbeitsbereich Biometrie der Fa. C.H. Boehringer Sohn Ingelheim, zu Dank verpflichtet.

IV. VORBEMERKUNGEN ZUR MORPHOLOGIE UND HISTOPHYSIOLOGIE DER SCHILDDRÜSE SOWIE ZUR WIRKUNGSWEISE VON TSH (THYREOTROPES HORMON)

Die Rattenschilddrüse ist analog der des Menschen aufgebaut. Sie besteht aus Follikeln verschiedener Größe (20 bis 80 μm), zwischen denen die parafollikulären Zellen von THOMAS, ALESCHIN, BASTENIE (1951) liegen.

Das Epithel der Follikel ist je nach Funktionszustand abgeflacht, mittelhoch oder zylindrisch (WATZKA, 1969; BARGMANN, 1971).

Die Follikel haben zu einer bestimmten Zeit unterschiedliche Funktionszustände. Man unterscheidet eine Zone relativer Inaktivität an der Peripherie. Weiter nach innen folgt eine Zone mittlerer Aktivität und im Zentrum befinden sich die aktivsten Follikel (PONSE, 1951).

Sie enthalten das Kolloid, das je nach seiner Viskosität mehr oder weniger gut mit Eosin anfärbbar ist.

Das Kolloid enthält Jod und die beiden Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3).

Die Schilddrüse ist reichlich mit Kapillaren durchsetzt, die die Follikel in einem feinen Netz umspinnen. Sie enthalten muskuläre Sperrwülste, um die Blutzufuhr den Er-

fordernissen der Leistung dieses Organs anpassen zu können. Das Thyroxin wird überwiegend an der basalen Seite der Zelle abgegeben und gelangt von dort entweder direkt in die Blutkapillaren, oder es wird zum Teil an der apikalen Fläche der Zelle ausgeschieden und im Kolloid gespeichert. Im Bedarfsfall wird das Kolloid mobilisiert und resorbiert, was eine Verflüssigung und Rückresorption durch die gesamte Zelle hindurch erfordert (WATZKA, 1969; PONSE, 1951).

TSH (thyreotropes Hormon) wird in den basophilen β -Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet (WATZKA, 1969). Es wurde zuerst von SMITH (1922) gefunden. UHLENHUTH (1926), LOEB und ARON (1929) konnten es ebenfalls nachweisen.

Durch TSH wird die Aufnahme von Jodid aus dem Blut in die Schilddrüse gefördert (MUTSCHLER, 1972). Es stimuliert die Bildung von Thyroxin und Trijodthyronin in diesem Organ (NOWAKOWSKI, 1973).

Unter der Wirkung von TSH wird die Schilddrüse vergrößert und ihre Durchblutung gesteigert (SCRIBA und SCHWARZ, 1970) und histologisch sind ein aktives, deutlich erhöhtes Follikelepithel und eine Vergrößerung der Kerne nachzuweisen.

Das Kolloid, als Speicher von den an Thyreoglobulin gebundenen Schilddrüsenhormonen, erscheint dünnflüssig und ist mit Eosin schwach anfärbbar.

V. ERGEBNISSE

A. Verhalten der Tiere

Während des Versuches wurde bei den Tieren normales Freß- und Trinkverhalten beobachtet, d.h. sie nahmen ihre Nahrung hauptsächlich während der Nacht zu sich. Die mit TSH behandelten Tiere unterschieden sich nicht von den Kontrolltieren.

B. Schilddrüsengewicht

1. Kontrolltiere

Die Messung der Schilddrüsenfrischgewichte nach Präparation ergibt für die Kontrolltiere ein Durchschnittsgewicht von 19,31 mg. Signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom Tötungszeitpunkt sind nicht nachweisbar (Tab. 2).

Tabelle 2:

Schilddrüsengewicht (mg) der Kontrolltiere

Tag	Uhrzeit	$\bar{x}$	SD
1	8.00	20,09	3,34
1	12.00	18,33	3,03
1	16.00	19,02	4,14
1	20.00	20,31	2,04
1	0.00	15,87	2,21
1	4.00	16,88	3,05
2	8.00	19,93	2,45
2	12.00	20,68	2,45
2	16.00	20,72	3,78
2	20.00	21,62	2,39
2	0.00	19,60	4,07
2	4.00	22,75	2,19
3	8.00	22,53	3,38
3	12.00	18,90	2,07
3	16.00	20,74	1,61
3	20.00	15,53	2,03
3	0.00	15,93	2,30
3	4.00	18,13	2,14

Gruppenmittelwerte $\bar{x}$, Standardabweichung SD,
Stichprobenumfang $n = 10$

2. Mit TSH behandelte Tiere

Die Frischgewichte bei den mit TSH behandelten Tieren betragen durchschnittlich 25,90 mg, d.h. sie sind signifikant höher ($p < 0,01$) als die der Kontrolltiere und unterliegen ebenfalls keinem circadianen Rhythmus (Tab. 3).

Tabelle 3:

Schilddrüsengewicht (mg) der mit TSH behandelten Tiere

Tag	Uhrzeit	$\bar{x}$	SD
1	8.00	25,99	4,73
1	12.00	26,99	4,50
1	16.00	26,87	3,64
1	20.00	27,44	2,78
1	0.00	20,83	1,58
1	4.00	23,75	2,21
2	8.00	25,76	3,29
2	12.00	24,79	3,29
2	16.00	26,48	2,34
2	20.00	27,03	3,93
2	0.00	29,12	2,88
2	4.00	30,20	2,84
3	8.00	26,18	5,47
3	12.00	24,42	2,26
3	16.00	26,63	4,08
3	20.00	25,18	3,58
3	0.00	21,93	2,84
3	4.00	26,66	3,11

Gruppenmittelwerte $\bar{x}$, Standardabweichung SD,
Stichprobenumfang $n = 10$

C. Kerndurchmesser

1. Kontrolltiere

Der Kerndurchmesser der Schilddrüsenepithelzellen un-
behandelter Ratten zeigt einen monophasischen Rhythmus
innerhalb 24 Stunden. Dabei werden um 8.00 Uhr die
geringsten Durchmesser gefunden. Sie liegen bei 5,20 μm
und steigen kontinuierlich an bis 20.00 Uhr, wo sie
ihr Maximum von durchschnittlich 5,33 μm erreichen,
um dann während der Nacht bis zum morgendlichen Mini-
mum wieder abzufallen.

Der Verlauf ist an drei aufeinander folgenden Tagen
parallel. Dies ist aus dem Kurvenverlauf ersichtlich.
Die Unterschiede der Werte zwischen benachbarten Zeit-
punkten sind nicht signifikant, außer dem Schritt vom
2. Tag 4.00 Uhr zum 3. Tag 8.00 Uhr.

Bei den Mittelwertsvergleichen zwischen Maxima und
Minima zeigt sich, daß diese sich signifikant vonein-
ander unterscheiden ($p < 0,01$), mit Ausnahme des Mittel-
wertes am 1. Tag 8.00 Uhr gegenüber dem des 1. Tages
20.00 Uhr und 2. Tages 8.00 Uhr gegenüber dem 2. Tag
20.00 Uhr.

Tabelle 4:

Kerndurchmesser (μm) der Kontrolltiere

Tag	Uhrzeit	$\bar{x}$	SD
1	8.00	5,281	0,061
1	12.00	5,317	0,095
1	16.00	5,333	0,178
1	20.00	5,395	0,196
1	0.00	5,383	0,133
1	4.00	5,326	0,153
2	8.00	5,175	0,150
2	12.00	5,151	0,104
2	16.00	5,210	0,120
2	20.00	5,361	0,223
2	0.00	5,304	0,103
2	4.00	5,242	0,112
3	8.00	5,118	0,114
3	12.00	5,211	0,108
3	16.00	5,256	0,131
3	20.00	5,174	0,125
3	0.00	5,181	0,157
3	4.00	5,091	0,128

Gruppenmittelwerte $\bar{x}$, Standardabweichung SD,
Stichprobenumfang $n = 10$

2. Mit TSH behandelte Tiere

Nach TSH-Stimulierung läßt sich beim Kerndurchmesser ein rhythmisches Verhalten nicht mehr nachweisen. Vielmehr streuen die Ergebnisse um einen mittleren Wert von $5,5 \mu\text{m}$ an den ersten beiden Tagen und $5,6 \mu\text{m}$ am dritten Tag.

Beim Vergleich der Mittelwerte ergeben sich nur zu je zwei benachbarten Zeitpunkten am 1. und am 3. Tag (1. Tag 0.00 Uhr zu 1. Tag 4.00 Uhr und 3. Tag 16.00 Uhr zu 3. Tag 20.00 Uhr) signifikante Unterschiede ($p < 0,01$). Die maximalen Werte unterscheiden sich von den minimalen nicht signifikant. Der Verlauf ist aus der Kurvendarstellung ersichtlich.

Im Vergleich zur Kontrolle sind die Kerndurchmesser zu allen Zeitpunkten signifikant größer ($p < 0,01$).

Tabelle 5:

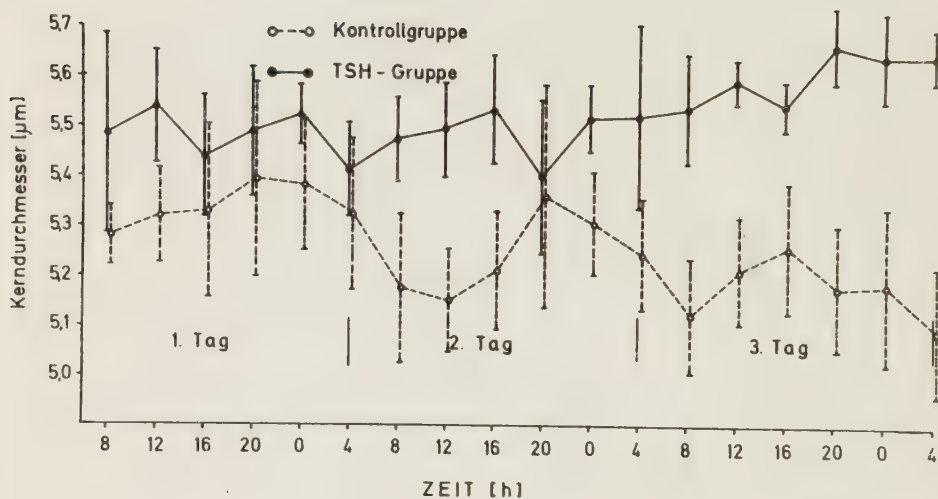
Kerndurchmesser (μm) der mit TSH behandelten Tiere

Tag	Uhrzeit	$\bar{x}$	SD
1	8.00	5,488	0,201
1	12.00	5,541	0,112
1	16.00	5,442	0,123
1	20.00	5,491	0,129
1	0.00	5,528	1,061
1	4.00	5,415	1,096
2	8.00	5,477	0,084
2	12.00	5,500	0,095
2	16.00	5,534	0,108
2	20.00	5,402	0,155
2	0.00	5,517	0,068
2	4.00	5,519	0,184
3	8.00	5,536	0,111
3	12.00	5,592	0,045
3	16.00	5,539	0,050
3	20.00	5,661	0,074
3	0.00	5,636	0,088
3	4.00	5,635	0,053

Gruppenmittelwerte $\bar{x}$, Standardabweichung SD,
Stichprobenumfang $n = 10$

Abbildung 1:

Gruppenmittelwerte mit Standardabweichung der gemessenen Kerngrößen an den drei aufeinanderfolgenden Versuchstagen.



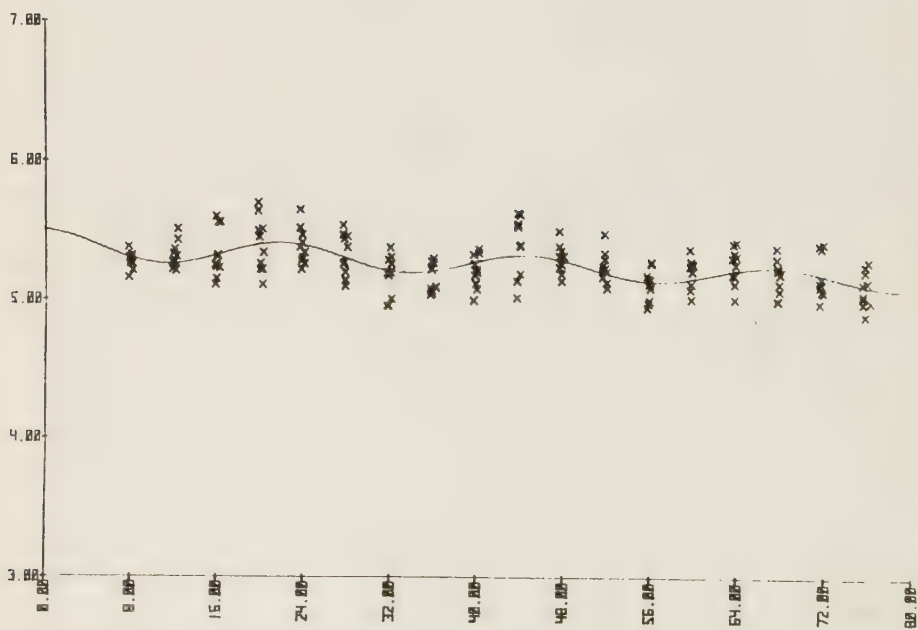
3. Berechnete Werte

Nach dem im Abschnitt "Biometrische Auswertung" beschriebenen biomathematischen Modell wurde den gemessenen Einzelwerten eine Zeit-Wirkungskurve angepaßt. Dabei wurde für die Kontrolltiere ein Verlauf in Form einer Sinusschwingung gefunden. Für die Werte der mit TSH behandelten Tiere konnte keine mathematische Kurve gefunden werden. Aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse war dies auch nicht zu erwarten.

Gegenüber den tatsächlich gefundenen Werten ergeben sich für die Kontrolltiere Abweichungen der jeweiligen Maxima und Minima um 2 Stunden, d.h. die Maxima liegen bei 22.00 Uhr und die Minima bei 10.00 Uhr.

Abbildung 2:

Kurve der berechneten Werte bei den Kontrolltieren.



VI. DISKUSSION

1. Schilddrüsengewicht

Das mittlere Schilddrüsengewicht der TSH-Tiere liegt höher als das der Kontrolltiere, weil durch die Gabe von TSH die Schilddrüse aktiviert und zur Produktion von Thyroxin angeregt wird. Diese Aktivierung geht mit einer Gewichtsvermehrung einher (PONSE, 1951), die nach den vorliegenden Ergebnissen keinem messbaren circadianen Rhythmus unterliegt. Die maximale Wirkung von exogen zugeführtem TSH zeigt sich an der Schilddrüse 8 bis 16 Stunden nach Injektion (ROOS, 1960).

2. Kerndurchmesser

Die Mittelwerte der Kerndurchmesser lassen bei den Kontrolltieren einen monophasischen circadianen Rhythmus erkennen. Dieser monophasische Verlauf besteht an allen drei Versuchstagen.

Mit durchschnittlich 5,33 μm liegen die Maxima der gemessenen Werte jeweils um 20.00 Uhr (Zeitpunkt der Messung) und die der errechneten Werte bei 22.00 Uhr.

Die Minima der gemessenen Werte liegen bei 5,20 μm und werden um 8.00 Uhr, die Minima der errechneten Werte um 10.00 Uhr gefunden.

Nach Gabe von TSH zeigt sich in Übereinstimmung mit der Literatur (BARGMANN, 1971) eine Vergrößerung der Kerndurchmesser. Auch NEUMANN (1963) fand durch direkte Kernmessung eine Kernvergrößerung nach Gabe von TSH, die nach seinen Messungen bereits 15 Minuten nach Injektion von TSH einsetzte, ihr Maximum nach 2 Stunden erreichte und deren Abfall nach 12 Stunden noch nicht beendet war.

Diese Vergrößerung erfolgte jedoch nicht in der gleichen Rhythmizität wie bei den Kontrolltieren. Weder die Amplitude noch die Frequenz stimmen mit denen der Kontrolltiere überein (vgl. Abb. 1).

Die Befunde weisen auf eine Störung des monophasischen, circadianen Rhythmus der Kerndurchmesser bei den behandelten Tieren durch die exogene Zufuhr von TSH hin. Die Pathogenese der Änderung läßt sich aus den vorliegenden Messungen nicht ohne weiteres ableiten.

BUCHER (1959) und PALKOVITS (1963) konnten mit ihren karyometrischen Untersuchungen zeigen, daß man ein Meßergebnis nicht als "pars pro toto" betrachten kann.

BLUME und WETZIG (1969) weisen in ihren Untersuchungen sogar auf die Möglichkeit der Fehlinterpretation bei isolierter Betrachtung der Zellkerne ohne das entsprechende histologische Bild hin. Auch MARZOTKO, SCHARF und LÜTSCH (1969) konnten dies bestätigen.

Da an denselben Tieren unter denselben Versuchsbedingungen von STEHLE (1978) die Zellhöhen der Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel gemessen und die Ergebnisse in gleicher Weise wie oben beschrieben statistisch ausgewertet wurden, sollen diese Untersuchungen in die Beurteilung der eigenen Ergebnisse mit einbezogen werden.

Bei gleichzeitiger Betrachtung von Kerndurchmesser und Epithelhöhe fällt eine zeitlich verschiedene Reaktionsweise von Zellkern und Protoplasma auf. Im Gegensatz zu den Kerndurchmessern unterliegen die Epithelhöhen einem biphasischen, circadianen Rhythmus, der nach Gabe von TSH in Amplitude und Frequenz erhalten bleibt, nur auf einem durchschnittlich um $0,9 \mu\text{m}$ höheren Niveau liegt.

Hierbei finden sich die Minima der gemessenen Werte jeweils um 8.00 Uhr und 20.00 Uhr.

Die Maxima der gemessenen Werte liegen bei 12.00 Uhr und 0.00 Uhr.

Die Verläufe sind ebenfalls über 72 Stunden in gleicher Weise zu verfolgen. Bei all diesen Ergebnissen unterscheiden sich die Werte zu benachbarten Zeitpunkten signifikant ($p < 0,01$). Ebenso liegen die Epithelhöhen der TSH-Tiere signifikant ($p < 0,01$) höher als bei den Kontrolltieren.

Auch hier wurde den Einzelwerten eine Zeit-Wirkungskurve angepaßt, die eine Verschiebung der Minima und Maxima um jeweils ca. 2 Stunden ergibt, also Minima um 10.00 und 22.00 Uhr und Maxima um 14.00 und 2.00 Uhr.

1975 wurden von ROMANOV und STEPANOVA ebenfalls Untersuchungen an Rattenschilddrüsen hinsichtlich circadianer Änderungen durchgeführt. Die beiden Autoren bestimmten sowohl die Epithelhöhe als auch die Mitosen- und DNA-Synthese-Rate. Sie konnten auch einen monophasischen circadianen Rhythmus nachweisen, wobei jedoch das Maximum bei 4.00 Uhr lag. Um die Ergebnisse von ROMANOV und STEPANOVA (1975) bei der Bestimmung von Mitosen- und DNA-Synthese-Rate mit den eigenen Ergebnissen vergleichen zu können, die auf der Messung von Kern-durchmessern beruhen, soll ein Zitat von BARGMANN (1971) angeführt werden, welches den Zusammenhang zwischen DNA-Synthese-Rate und Kerngröße bestätigt. BARGMANN (1971) schreibt:

"Es ist anzunehmen, daß diese Kernschwellungen mit einer Steigerung der nuclearen Stoffproduktion zusammenhängen, doch ist nicht im einzelnen bekannt, wie sie mit dem Vorgang der Hormonbildung verknüpft ist."

Bei den eigenen Untersuchungen wurde ein monophasischer, circadianer Rhythmus gefunden mit Maximum um 20.00 Uhr und Minimum um 8.00 Uhr (gemessene Werte). Bei den errechneten Werten liegen die Maxima um 22.00 Uhr und die Minima um 10.00 Uhr (vgl. Kurve).

Die Untersuchungen der Epithelhöhen deuteten auf einen circadianen Rhythmus mit Maxima um 10.00 Uhr und 4.00 Uhr und einem Minimum um 22.00 Uhr. Demgegenüber fand STEHLE (1978) einen biphasischen, circadianen Rhythmus mit Maxima um 12.00 und 0.00 Uhr und Minima um 8.00 und 20.00 Uhr (gemessene Werte). Bei den errechneten Werten lagen die Maxima bei 14.00 und 2.00 Uhr und die Minima bei 10.00 und 22.00 Uhr.

Diese Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen von ROMANOV und STEPANOVA (1975) und den eigenen bzw. denen von STEHLE (1978) sind vielleicht dadurch zu erklären, daß die Tiere für die Untersuchungen von ROMANOV und STEPANOVA unter natürlichen Bedingungen im Freien gehalten wurden, wo sie vielen störenden Umwelteinflüssen

ausgesetzt waren, die bei unseren Versuchen ausgeschlossen werden konnten.

BARNUM, JARDETZKY und HALBERG (1958) beschäftigten sich mit dem circadianen Rhythmus von Mitosen- und DNA-Synthese-Raten an der Rattenleber. Dabei fanden sie, ebenso wie HALBERG, HAUS, CARDOSO, SCHEVING et al. (1973) maximale Mitosenraten um 14.00 Uhr und ein Synthesemaximum der DNA um 4.00 Uhr. Dieser Phase geht die Bereitstellung von Proteinen und Nucleinsäuren voran. Wie LE BOUTON und HANDLER (1970) zeigen konnten, liegt das Maximum der Proteinsynthese um Mitternacht und das der RNA-Synthese eine Stunde vorher.

Außerdem wurden bereits zahlreiche Untersuchungen über die circadiane Rhythmik von TSH durchgeführt. So fanden LEPPÄLUOTO, RANTA und TUOMISTO (1974) bei männlichen Ratten einen maximalen TSH-Spiegel um 11.00 Uhr und ein Minimum um 19.00 Uhr. Die Kurve für die weiblichen Tiere unterschied sich deutlich von der für die männlichen. Diese Ergebnisse unterscheiden sich nur wenig von denen von JOBIN und SAMEL (1964) und DUCOMUN et al. (1966), die den höchsten Wert zwischen 7.00 Uhr und 8.00 Uhr und den niedrigsten ebenfalls um 19.00 Uhr fanden.

Bei der Bewertung all dieser Resultate sollte man jedoch auch die Erkenntnisse berücksichtigen, die MAYERSBACH und LESKE (1961), LESKE (1963) und MAYERSBACH (1966) bei Untersuchungen an den circadianen Glykogenschwankungen in der Leber männlicher und weiblicher Ratten gewannen. Sie fanden deutliche Unterschiede der "Tagesmuster" im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Tieren. Außerdem unterschieden sich die Circadiankurven zu verschiedenen Jahreszeiten sehr bemerkenswert, obwohl die Tiere in klimatisierten Räumen gehalten wurden. Wahrscheinlich ist die unterschiedliche Länge des Tageslichtes zu den verschiedenen Jahreszeiten verantwortlich für diese Rhythmusverschiebungen. EKMANN und HOLMGREN konnten bereits 1949 durch Umkehr der Hell-Dunkel-Folge eine Umkehr des Glykogenrhythmus erzielen.

Die Einflüsse der Temperatur auf die Aktivität der Schilddrüse beschrieb schon WATZKA 1934, 1938 und 1942. Die jahreszyklischen Untersuchungen an freilebenden Kaninchen von EICKHOFF (1965) zeigen, daß die Aktivität der Schilddrüse im Winter niedriger liegt als im Sommer. Das hängt - wie EICKHOFF vermerkt - damit zusammen, daß die Tiere sich zu Beginn des Winters ein Fettpolster und Winterkleid zulegen zur Isolierung gegen die Kälte: So können sie ihren gesamten Stoff-

wechsel reduzieren. Andererseits hat jedoch schnell einsetzende Kälte, wie EICKHOFF es an Fasanengelegen nachwies, eine Aktivierung der Schilddrüse zur Folge. Daraus schließt er, daß die Überraschung des Organismus zu einer gesteigerten Aktivität der Schilddrüse führt.

Auch ASCHOFF (1973) sieht die sogenannte "Phasenkarte" (gleichzeitige Kurvendarstellung der "Tagesgänge mehrerer Meßgrößen") nicht als unveränderlich an. So wäre es Aufgabe weiterer Forschungen zu untersuchen, ob die oben beschriebenen, eigenen Ergebnisse, die im Juli gewonnen wurden, zu einer anderen Jahreszeit auch anders aussehen würden und wie die Verläufe bei weiblichen Tieren wären.

Zytoplasma und Zellkern bilden morphologisch und funktionell eine Einheit.

Nach den vorliegenden Ergebnissen unterliegen sie jedoch Biorhythmen von verschiedener Amplitude und Frequenz. Weiterhin bleibt der Rhythmus des Zytoplasmas nach TSH-Stimulation erhalten, während der des Kernes nicht mehr nachweisbar ist.

Die Beantwortung der Frage nach Biorhythmen der Epithelzelle und des Zellkernes der Rattenschilddrüse hat viele neue Fragen aufgeworfen.

Tabelle 6:

Kerndurchmesser (μm) der Kontrolltiere

	Tag 1						Tag 2						Tag 3					
	8.00	12.00	16.00	20.00	0.00	4.00	8.00	12.00	16.00	20.00	0.00	4.00	8.00	12.00	16.00	20.00	0.00	4.00
x	5,38	5,22	5,25	5,64	5,38	5,54	5,20	5,09	5,33	5,02	5,24	5,22	4,95	5,37	5,19	5,30	5,10	5,02
	5,16	5,27	5,11	5,50	5,65	5,47	4,96	5,04	5,00	5,14	5,39	5,17	5,18	5,08	5,31	5,00	4,98	4,98
	5,30	5,26	5,24	5,70	5,52	5,26	5,29	5,07	5,26	5,14	5,32	5,25	5,16	5,25	5,41	5,38	5,40	5,04
	5,27	5,33	5,15	5,45	5,28	5,44	4,96	5,28	5,18	5,53	5,50	5,48	4,98	5,28	5,01	5,00	5,13	5,12
	5,29	5,36	5,60	5,22	5,22	5,27	5,18	5,05	5,12	5,55	5,36	5,23	5,00	5,12	5,18	5,22	5,38	4,89
	5,26	5,27	5,31	5,26	5,41	5,20	5,38	5,22	5,08	5,63	5,19	5,34	5,12	5,01	5,34	5,22	5,16	5,25
	5,32	5,21	5,32	5,22	5,47	5,14	5,20	5,30	5,20	5,40	5,26	5,30	5,09	5,27	5,12	5,24	5,12	5,21
	5,30	5,31	5,56	5,11	5,30	5,10	5,26	5,27	5,22	5,62	5,14	5,13	5,16	5,21	5,26	5,12	5,07	5,13
	5,32	5,43	5,23	5,51	5,26	5,38	5,31	5,10	5,37	5,19	5,32	5,21	5,28	5,26	5,42	5,07	5,41	5,28
	5,21	5,51	5,56	5,34	5,34	5,46	5,01	5,09	5,34	5,39	5,32	5,09	5,27	5,26	5,32	5,19	5,06	4,99
$\bar{x}$	5,281	5,317	5,333	5,395	5,383	5,326	5,175	5,151	5,210	5,361	5,304	5,242	5,118	5,211	5,256	5,174	5,181	5,091
SD	0,061	0,095	0,178	0,196	0,133	0,153	0,150	0,104	0,120	0,223	0,103	0,112	0,114	0,108	0,131	0,125	0,157	0,128

tierindividuelle Mittelwerte x

Gruppenmittelwerte x

Standardabweichung SD

Stichprobenumfang n = 10

Tabelle 7:

Kerndurchmesser (μm) der mit TSH behandelten Tiere

	Tag 1					Tag 2					Tag 3							
	8,00	12,00	16,00	20,00	0,00	4,00	8,00	12,00	16,00	20,00	0,00	4,00	8,00	12,00	16,00	20,00	0,00	4,00
x	5,23	5,66	5,49	5,56	5,54	5,50	5,46	5,45	5,40	5,37	5,44	5,28	5,35	5,60	5,54	5,59	5,66	5,67
	5,21	5,62	5,36	5,52	5,44	5,47	5,58	5,52	5,65	5,25	5,48	5,44	5,42	5,62	5,58	5,59	5,52	5,67
	5,27	5,56	5,54	5,39	5,62	5,40	5,42	5,69	5,76	5,58	5,57	5,36	5,68	5,57	5,66	5,59	5,47	5,68
	5,51	5,66	5,38	5,47	5,54	5,41	5,42	5,44	5,52	5,20	5,56	5,53	5,43	5,67	5,51	5,64	5,61	5,56
	5,45	5,57	5,48	5,39	5,48	5,61	5,41	5,43	5,49	5,34	5,49	5,46	5,63	5,62	5,50	5,65	5,61	5,64
	5,63	5,65	5,39	5,44	5,51	5,36	5,38	5,40	5,46	5,35	5,55	5,79	5,46	5,51	5,49	5,64	5,70	5,61
	5,68	5,48	5,20	5,36	5,56	5,25	5,50	5,43	5,42	5,31	5,54	5,65	5,60	5,57	5,55	5,68	5,65	5,53
	5,79	5,46	5,52	5,62	5,46	5,37	5,50	5,63	5,52	5,39	5,53	5,36	5,60	5,55	5,52	5,66	5,68	5,64
	5,47	5,38	5,41	5,39	5,62	5,41	5,45	5,53	5,58	5,70	5,62	5,83	5,58	5,62	5,53	5,82	5,77	5,68
	5,64	5,37	5,65	5,77	5,51	5,37	5,65	5,46	5,54	5,53	5,39	5,49	5,61	5,59	5,51	5,75	5,69	5,67
$\bar{x}$	5,488	5,541	5,442	5,491	5,528	5,415	5,477	5,500	5,534	5,402	5,517	5,519	5,536	5,592	5,539	5,661	5,636	5,635
SD	0,201	0,112	0,123	0,129	1,061	1,096	0,084	0,095	0,108	0,155	0,068	0,184	0,111	0,045	0,050	0,074	0,088	0,053

tierindividuelle Mittelwerte $\bar{x}$
 Gruppenmittelwerte $\bar{x}$
 Standardabweichung SD
 Stichprobenumfang $n = 10$

LITERATURVERZEICHNIS

AGREN, W.G., JORPES, O. (1931) zitiert bei MAYERSBACH,
H.v.:

Biochemisch faßbare Zirkadianschwankungen in Organen
standardisierter Versuchstiere.

Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1968)

ASCHOFF, J.:

Das circadiane System. Grundlagen der Tagesperiodik und
ihrer Bedeutung für angewandte Physiologie und Klinik.

Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 79, 19-31 (1973)

BARGMANN, W. (1939) aus

BARGMANN, W.:

Die funktionelle Morphologie des endokrinen Regulations-
systems. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VIII,
1.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971

BARNUM, C.P., JARDETZKY, C.D., HALBERG, F. (1958) zitiert
bei

LETNANSKY, K.:

Zirkadiane Rhythmen bei der Phosphorylierung von Kern-
proteinen und ihre Bedeutung für die Zellproliferation.

Wien. Klin. Wochenschr. 86, 250-2 (3. Mai 1974)

BENINGHOFF, A. (1950/51) zitiert bei

MARZOTKO, D., SCHARF, J.H. und LÖTSCH, A.:

Karyometrische Befunde am Schilddrüsenepithel männlicher Albino-Ratten nach experimenteller Beeinflussung endokriner Regelkreise.

Gegenbaurs morph. Jb. 114, 26-46 (1969)

BLUME, R., WETZIG, H. (1969) zitiert bei

MARZOTKO, D., SCHARF, J.H. und LÖTSCH, A.:

Karyometrische Befunde am Schilddrüsenepithel männlicher Albino-Ratten nach experimenteller Beeinflussung endokriner Regelkreise.

Gegenbaurs morph. Jb. 114, 26-46 (1969)

BOGUTH, W., FRENZEL, D.:

Interferenzmikroskopische Aktivitätsbestimmung der Rattenschilddrüse.

Histochemie 5, 135-140 (1965)

BUCHER, O. (1959) zitiert bei

MARZOTKO, SCHARF und LÖTSCH:

Karyometrische Befunde am Schilddrüsenepithel männlicher Albino-Ratten nach experimenteller Beeinflussung endokriner Regelkreise.

Gegenbaurs morph. Jb. 114, 26-46 (1969)

DUCOMUN, P. et al. (1966) zitiert bei

LEPPÄLUOTO, J., RANTA, R., TUOMISTO, J.:

Diurnal variation of serum immunoassayable thyrotropin (TSH) concentration in the rat.

Acta Physiol. scand. 90, 699-702 (April 1974)

EDER, M., GEDIGK, P.:

Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974

EGGERT (1938) zitiert bei

BARGMANN, W.:

Die funktionelle Morphologie des endokrinen Regulations-systems. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VIII, 1.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971

EICKHOFF, W.:

Die Schilddrüse. Morphologie, Funktion und Klinik.

Johann Ambrosius Barth, München 1965

EKMANN, C.A., HOLMGREN, H. (1949) zitiert bei

MAYERSBACH, H.v.:

Biochemisch und histochemisch faßbare Zirkadianschwankungen in Organen standardisierter Versuchstiere.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1967)

HALBERG, F., HAUS, E., CARDOSO, S., SCHEVING, L.E. et al. (1973) zitiert bei

LETNANSKY, K.:

Zirkadiane Rhythmen bei der Phosphorylierung von Kernproteinen und ihre Bedeutung für die Zellproliferation.

Wien. Klin. Wochenschr. 86, 250 (3. Mai 1974)

HODGE, C.F. (1888) zitiert bei

MARZOTKO, D., SCHARF, J.H. und LÖTSCH, A.:

Karyometrische Befunde am Schilddrüsenepithel männlicher Albino-Ratten nach experimenteller Beeinflussung endokriner Regelkreise.

Gegenbaurs morph. Jb. 114, 26-46 (1969)

HOLMGREN, H. (1936) zitiert bei

MAYERSBACH, H.v.:

Biochemisch und histochemisch faßbare Zirkadianschwankungen in Organen standardisierter Versuchstiere.

Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1967)

HUFELAND, CH.W.:

Makrobiotik, oder die Kunst, sein Leben zu verlängern. (1796)

JOBIN, M., SAMEL, M. (1964) zitiert bei
LEPPÄLUOTO, J., RANTA, T., TUOMISTO, J.:
Diurnal variation of serum immunoassayable thyrotropin
(TSH) concentration in the rat.
Acta Physiol. scand. 90, 699-702 (April 1974)

KNAPPEN, F.:
Biomathematische Modelle und statistische Tests in der
Chronobiologie.
EDV in Medizin und Biologie (im Druck)

LE BOUTON, A.V., HANDLER, S.D. (1970) zitiert bei
LETNANSKY, K.:
Zirkadiane Rhythmen bei der Phosphorylierung von Kernpro-
teinen und ihre Bedeutung für die Zellproliferation.
Wien. Klin. Wochenschr. 86, 250-2 (3. Mai 1974)

LEPPÄLUOTO, J., RANTA, T., TUOMISTO, J.:
Diurnal variation of serum immunoassayable thyrotropin
(TSH) concentration in the rat.
Acta Physiol. scand. 90, 699-702 (April 1974)

LESKE, R. (1963) zitiert bei
MAYERSBACH, H.v.:
Biochemisch und histochemisch faßbare Zirkadianschwan-
gen in Organen standardisierter Versuchstiere.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1967)

LESKE, R., MAYERSBACH, H.v. (1966) zitiert bei

MAYERSBACH, H.v.:

Biochemisch und histochemisch faßbare Zirkadianschwankungen in Organen standardisierter Versuchstiere.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1967)

LOEB, L., ARON, M. (1929) zitiert bei

PONSE, K.:

L'histophysiologie thyroïdienne.

Ann. endocrin. 12, 266-316 (1951)

MARZOTKO, D., SCHARF, J.H., LÖTSCH, A.:

Karyometrische Befunde am Schilddrüsenepithel männlicher Albino-Ratten nach experimenteller Beeinflussung endokriner Regelkreise.

Gegenbaurs morph. Jb. 114, 26-46 (1969)

MAYERSBACH, H.v., LESKE, R. (1961) zitiert bei

MAYERSBACH, H.v.:

Biochemisch und histochemisch faßbare Zirkadianschwankungen an Organen standardisierter Versuchstiere.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1967)

MAYERSBACH, H.v.:

Biochemisch und histochemisch faßbare Zirkadianschwankungen an Organen standardisierter Versuchstiere.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1967)

MUTSCHLER, E. (1972) zitiert bei

STÖTZER, H.:

Altersabhängige Morphokinetik der Schilddrüse. Histochemische, morphometrische, lichtmikroskopische und funktionelle Untersuchungen.

Veröffentlichungen aus der Pathologie, Heft 101.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York 1976

NEUMANN, K.:

Die Morphokinetik der Schilddrüse.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1963

NOWAKOWSKI, H. (1973) zitiert bei

STÖTZER, H.:

Altersabhängige Morphokinetik der Schilddrüse. Histochemische, morphometrische, lichtmikroskopische und funktionelle Untersuchungen.

Veröffentlichungen aus der Pathologie, Heft 101.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York 1976

PALKOVITS, M. (1963) zitiert bei

MARZOTKO, D., SCHARF, J.H. und LÖTSCH, A.:

Karyometrische Befunde am Schilddrüsenepithel männlicher Albino-Ratten nach experimenteller Beeinflussung endokriner Regelkreise.

Gegenbaurs morph. Jb. 114, 26-46 (1969)

PONSE, K.:

L'histophysiologie thyroïdienne.

Ann. endocrin. 12, 266-316 (1951)

ROMANOV, Y.A., STEPANOVA, L.I.:

Diurnal rhythms of cell reproduction and of some morphometric indices in the thyroid gland of young rats.

Sov. J. Dev. Biol. 5, 127-133 (1975)

ROOS, B.:

Die submikroskopische Struktur der Rattenschilddrüse.

Ihre Beeinflussung durch hohe Dosen von thyreotropem Hormon.

Path. Mikrobiol. 23, 129-157 (1960)

SAWASAKI (1955) zitiert bei

BARGMANN, W.:

Die funktionelle Morphologie des endokrinen Regulations-systems. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VIII, 1.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971

SCHARF, J.H., BORYSENKO, M., EHRENBRAND, F. (1962) zitiert bei

MARZOTKO, D., SCHARF, J.H. und LÖTSCH, A.:

Karyometrische Befunde am Schilddrüsenepithel männlicher Albino-Ratten nach experimenteller Beeinflussung endokriner Regelkreise.

Gegenbaurs morph. Jb. 114, 26-46 (1969)

SCHEVING, L.E., HALBERG, F., PAULY, J.E.:

A study and the possible presence of a thyrotropin serum levels rhythmicity in man.

Chronobiology, Georg Thieme Publishers Stuttgart 1974

SCRIBA, P.C., SCHWARZ, K. (1970) zitiert bei

STÖTZER, H.:

Altersabhängige Morphokinetik der Schilddrüse. Histochemische, morphometrische, lichtmikroskopische und funktionelle Untersuchungen.

Veröffentlichungen aus der Pathologie, Heft 101.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York 1976

SMITH, P.E. (1922) zitiert bei

PONSE, K.:

L'histophysiologie thyroïdienne.

Ann. endocrin. 12, 266-316 (1951)

SNEDECOR, G.W., COCHRAN, W.G.:

Statistical Methods.

The Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, 6th
Ed. 1967

SPIEGEL, A. (1963) zitiert bei

MAYERSBACH, H.v.:

Biochemisch und histochemisch faßbare Zirkadianschwankungen in Organen standardisierter Versuchstiere.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1967)

STEHLE, U.:

Circadiane Aktivitätsschwankungen der Rattenschilddrüse unter Kontrollbedingungen und nach Stimulation mit TSH. Histometrische Untersuchungen.

Inaugural-Dissertation, Mainz 1978

STÖTZER, H.:

Altersabhängige Veränderungen der Rattenschilddrüse nach T3, MTU und TSH. Lichtmikroskopische und histometrische Untersuchungen.

Verhdlg. Dtsch. Ges. Path., 59. Tagung, 405-409, 1975

STÖTZER, H.:

Altersabhängige Morphokinetik der Schilddrüse. Histochemische, morphometrische, lichtmikroskopische und funktionelle Untersuchungen.

Veröffentlichungen aus der Pathologie, Heft 101.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York 1976

THOMAS, F., ALESCHIN, B., BASTENIE, P. zitiert bei
PONSE, K.:

L'histophysiologie thyroïdienne.

Ann. Endocrin. 12, 266-316 (1951)

UHLENHUTH, E. (1926) zitiert bei
PONSE, K.:

L'histophysiologie thyroïdienne.

Ann. endocrin. 12, 266-316 (1951)

WATZKA, M.:

Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie
des Menschen.

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1969

WATZKA, M.:

Physiologische Veränderungen der Schilddrüse.

Z. mikrosk.-anat. Forsch. 36, 67-86 (1934)

WATZKA, M.:

Schilddrüsenveränderungen unter Temperatureinflüssen.

Forsch. u. Fortschr. 14, 94-96 (1938)

WATZKA, M.:

Kapillarhyperämie und Epithelabschilferung an der Schilddrüse Erfrorener.

Z. mikrosk.-anat. Forsch. 51, 73-86 (1942)

WIDDOWSON, E.M., KENNEDY, G.C. (1962) zitiert bei

WENZEL, S.:

Lebensphasen und damit zusammenhängende Daten für 10 Versuchstierarten.

Inaugural-Dissertation, Hannover 1971

L e b e n s l a u f

Name: Erna Schandua, geb. Schneider

Geburtstag: 31.03.1952

Geburtsort: Koblenz-Ehrenbreitstein

Wohnort: v. Waldthausen Str. 6, 5401 Bassenheim

Vater: Rudolf Schneider, geb.: 15.11.1911, Rentner

Mutter: Katharina, geb. Ackermann, geb.: 23.10.1917,
Hausfrau

Geschwister: 1 Schwester, 2 Brüder

Heirat: 31.03.1977, Weißenthurm

Ehemann: Helmut Schandua, geb.: 07.07.1950, Bankkaufmann

Schulbildung: April 1958 - März 1963 Volksschule Pfaffendorf
April 1963 - Mai 1971 Gymnasium der Ursulinen,
Koblenz

Studium: November 1971 - Februar 1978 Johannes-
Gutenberg-Universität Mainz

Doktorvater: Prof. Dr. Harry Stötzer, Leiter der Abteilung
für Experimentelle Pathologie und Toxikologie,
C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim

Jetzige
Berufstätigkeit: BW-Zentralkrankenhaus Koblenz, Abteilung
für Innere Medizin

Berufsziel: Fachärztin für Dermatologie

gez. Erna Schandua

Für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche danke ich an dieser Stelle den beteiligten Mitarbeitern der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim, sehr herzlich.

Mein besonderer Dank gilt Frl. Ute Pietzonka, die durch ihre kameradschaftliche, über das übliche Maß hinausgehende Mithilfe wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat.



